

LÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUS-ILMOITUKSET vuonna 2013

Vuonna 2013 Fimean haittavaikutusrekisteriin saatiin 1 819 ilmoitusta muiden kuin rokotteiden lääkehaitoista. Valtaosin ilmoitukset sisälsivät kyseisten lääkkeiden jo tunnettuja haittoja, jotka on mainittu valmisteiden tuotetiedoissa. Haittavaikutusrekisterin ensisijainen tarkoitus on kuitenkin havaita merkkejä mahdollisista uusista lääkehaitoista.

Vuonna 2013 Fimean sähköinen haittavaikutustietokanta täytti 40 vuotta. Ensimmäisinä vuosikymmeninä ilmoituksia tuli muutamia satoja vuodessa. EU:hun liittymisen myötä ilmoitusten vaihto viranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden välillä tehostui entisestään, ja vuosittainen määrä on kasvanut tasaisesti nykyiseen vajaaseen 2 000:een.

Ilmoitusjärjestelmän tarkoitus on signaalien havaitseminen

Haittavaikutusilmoitusjärjestelmän tarkoitus on havaita signaaleja eli merkkejä mahdollisista uusista, tutkimusvaiheessa havaitsematta jääneistä haittavaikutuksista. Lääkkeen saadessa myyntiluvan sen yleisimmät haitat ovat yleensä tiedossa, mutta harvinaisempia on mahdollista havaita vasta käyttäjämäärien kasvaessa.

Kun uusista haitoista kertyy ilmoituksia, viranomaiset ja myyntiluvan haltija arvioivat lisätoimenpiteiden tarpeen. Näitä ovat esimerkiksi uuden haitan, varoitusten tai vasta-aiheen lisääminen tuotetietoihin eli valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen tai myyntiluvan keskeyttäminen tai peruuttaminen. Yksittäinen haittavaikutusilmoitus ei välttämättä johda jatkotoimenpiteisiin, vaan lääkkeen hyöty-haittasapainoa arvioidaan jatkuvasti kokonaisuutena eri lähteistä, kuten haittavaikutusilmoituksista sekä klinisistä ja epidemiologisista tutkimuksista kertyvän tiedon valossa.

Mitä Fimean haittavaikutusrekisteri kertoo?

Fimean haittavaikutusrekisterissä on runsaat 30 000 ilmoitusta. Kansainvälisesti määrä on pieni, ja signaalien havaitseminen on sekä EU:n sisäistä että maailmanla-

juista yhteistyötä. Fimeaan tulleet haittavaikutusilmoitukset arvioidaan ja materiaalia käydään läpi säännöllisesti. Ilmoitukset lähetetään myös kyseisen lääkkeen myyntiluvan haltijalle ja vakavaksi luokiteltuja haittoja sisältävät ilmoitukset Euroopan lääkeviraston haittavaikutustietokantaan.

Koska haittavaikutusrekisteri on kehitetty signaalien havaitsemiseen, se on puutteellinen väline muihin tarkoituksiin. Haittavaikutusrekisteri ei kerro, mikä on haittavaikutusten todellinen esiintyvyys, mitkä ovat lääkkeiden yleisimmät haittavaikutukset tai mitkä lääkkeet aiheuttavat yleisimmin haittavaikutuksia – rekisteriin ei kerry systemaattisesti kaikkia lääkkeiden haittavaikutuksia.

Rekisterin tietoihin perustuvat katsaukset kuvaavat vain sitä, mistä haittavaikutuksista on tehty ilmoituksia. Haittavaikutusilmoitusten määrän perusteella voi arvioida haittojen todellista esiintyvyyttä yhtä huonosti kuin ylinopeussakkojen määrän perusteella todellisten ylinopeustapausten määrää liikenteessä.

Ilmoitukset vuonna 2013

Vuonna 2013 Fimea sai 1 819 ilmoitusta lääkkeiden haittavaikutuksista, pois lukien rokotehaitat. Samalla ajanjaksolla Suomen lääkekulutus oli tukkumyynnin perusteella noin 9,6 miljoonaa vuorokausiannosta vuoden jokaisena päivänä.

Haittavaikutusilmoituksista noin 63 % oli peräisin lääkäreiltä, 9 % apteekkikhenkilökunnalta, 14 % terveyden- tai sairaanhoitajilta ja 14 % lääkkeiden käyttäjiltä. Epäiltyjä lääkeaineita oli yhteensä 524, joista 74 %:sta saatiin enintään kolme ilmoitusta.

Epäiltyjä haittavaikutuksia oli yhteensä 5 479, eli yhdessä ilmoituksessa kerrottiin keskimäärin kolmesta haittavaikutuksesta. Määrä tosin vaihtelee suuresti. Ilmoituksista 77 %:ssa kuvatut haittavaikutukset oli luokiteltu vakaviksi. Eniten ilmoitettiin yleisöireista ja lääkkeen antopaikkaan kohdistuvista oireista sekä hermostoon kohdistuvista haitoista (kuvio 1).

Aiempien vuosien tapaan suurimmat ilmoitusmäärät saatiin syöpälääkkeistä ja immuunivasteen muuntajista (mm. bevasitsumabi, kapesitabiini, rituksimabi, adalimumabi, infliksimabi, tosilitsumabi ja fingolimodi) sekä psykoosilääkkeistä (klotsapiini, risperidoni ja olantsapiini). Näiden terapia-alueiden ulkopuolelle jäävistä yksittäisistä lääkeaineista yli 20 ilmoitusta saatiin myös levonorgestreeliekierukasta, osteoporoosilääke teriparatidista ja denosumabista, suoleen annosteltavasta levodopakarbidopavalmisteesta, antikoagulantti rivaroksabaanista, tulehduskipulääke etorikoksibista sekä neuropaattisen kivun, epilepsian ja ahdistuneisuushäiriön hoitoon käytettävästä pregabaliinista (taulukko 1).

Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat

Bevasitsumabi (Avastin) on verisuonten endoteelikasvutekijän vasta-aine erilaisten syöpien hoitoon. Tässä varsinaisessa käyttöaiheessa ilmoitettiin muun muassa maha-suolikanavaan ja verenkiertoelimistöön kohdistuvia haittavaikutuksista. Bevasitsumabia käytetään myös silmänsisäisesti kostean silmän pohjan rappeuman

hoidossa. Tässä käytössä ilmoitettiin kuudesta tapauksesta, joista kolmessa todettiin silmänsisäinen tulehdus ja kolmessa muita silmän ärsytys- tai yliherkkyysoireita.

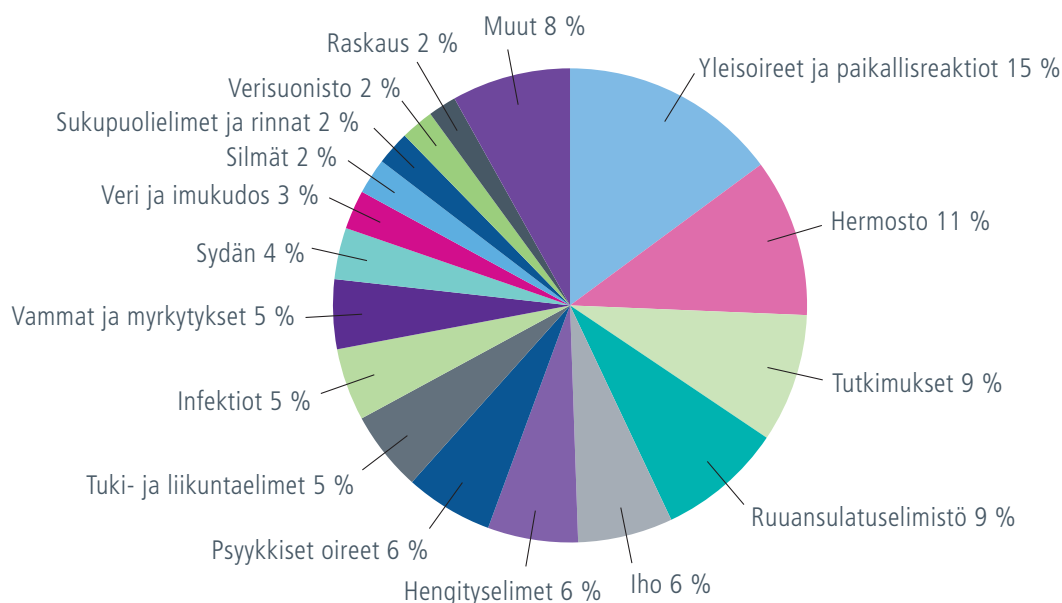
Kapesitabiiniä (Xeloda) käytetään esimerkiksi paksu- ja peräsuolisyövän sekä rintasyövän hoitoon. Myös sen ilmoituksissa esiintyi maha-suolikanavaan ja verenkiertoelimistöön sekä ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, jälkimmäisistä erityisesti käsi-jalkaoireyhtymään viittaavia haittoja.

Rituksimabia (Mabthera) käytetään sekä syöpien että reuman ja polyangiitin hoidossa. Ilmoituksista 17:ssä käyttöaiheena oli nivelreuma ja kuudessa syöpä. Rituksimabin käyttöön liittyy vakavien infektioiden, sydänhaittojen ja verenkuvamuutosten lisääntynyt riski. Ilmoituksista 17 koski potilaita, joilla oli infektio joko yksin tai muiden haittojen lisäksi. Kahdella potilaalla todettiin progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML), ja toinen potilaista menehtyi tähän. Lisäksi ilmoitettiin sepsiksiä ja pneumonioita.

Infliksimabi (Remicade ja geneeriset) ja etanersepti (Enbrel) ovat pisimpään käytössä olleita TNF-alfan estäjiä. Infliksimabista kuvattiin muun muassa infuusioon liittyviä tai allergisia reaktioita. Etanerseptin ilmoituksissa kuvatut haitat olivat sekalaisia ja vaihtelivat infektiosta ihoreaktioihin. Adalimumabista (Humira) ilmoitettiin infektioita, yleisiä oireita ja ihoon kohdistuvia haittoja. Tosilitsumabista (Roactemra) ilmoitettiin erityisesti infektioita ja muutamia neutropeniatapauksia.

Fingolimodi (Gilenya) on vuonna 2011 markkinoille tullut suun kautta annosteltava lääke MS-taudin hoi-

Kuvio 1. Vuonna 2013 ilmoitettujen lääkkeiden haittavaikutusten kohdistuminen eri elinjärjestelmiin MedDRA-luokituksen mukaan.



toon. Hoidon aloitukseen liittyy ohimenevä bradyarytmian riski, ja seitsemässä ilmoituksessa kuvattiin potilaalla syketason hidastumista ja/tai eteiskammiojohtumisen häiriöitä. Lisäksi ilmoitettiin infektiosta ja neurologisista haittavaikutuksista, joista osassa mukana oli MS-taudin eteneminen.

Psykoosilääkkeet

Klotsapiinista (Leponex, Froidir) tehdyistä ilmoituksista 25:ssä kuvattiin agranulosytoosi tai leukopenia/neutropenia ja osassa näiden lisäksi infektiota. Viive lääkityksen alkamisesta haitan ilmenemiseen vaihteli muutamista kuukausista vuosikymmeniin. Seitsemässä ilmoituksessa kuvattiin sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia, muun muassa rytmin poikkeavuuksia.

19 olantsapiinista tehtyä ilmoitusta koski sen pitkävaikutteista injektioimuotoa (Zypadhera). Siihen on liitetty injektion jälkeistä oireyhtymää, jonka oireina voi esiin-

tyä esimerkiksi sedaatioita ja deliriumia. Tämänäköisiä oireita kuvattiin yhdeksässä ilmoituksessa. Risperidonista tehdyistä ilmoituksista 14 koski pitkävaikutteista injektioimuotoa (Risperdal Consta). Yleisimmin ilmoitettiin malignista neuroleptioireyhtymästä.

Muut lääkeaineet

Viime vuoden tapaan levonorgestreelikierukka Mirenan ilmoitusmäärää nostivat myyntiluvan haltijan ja viranomaisen väliset raportointitekniset syyt. Valtaosa ilmoituksista koski (tiputtelu)vuotoa ja raskaustapauksia.

Osteoporoosilääke teriparatidin (Forsteo) pääosin potilastukiohjelman kautta ilmoitetut haitat olivat hyvin sekalaisia. Denosumabia käytetään osteoporoosin hoidon (Prolia) lisäksi patologisten murtumien ehkäisemiseen potilailla, joilla on luustometastaaseja (Xgeva). Sen yleisimmin ilmoitettu haitta oli leukaluun luukuolio, aina jälkimmäisessä käyttöaiheessa.

Pregabaliinin (Lyrica) ilmoitettujen haittavaikutusten kirjo oli laaja. Yleisimmin ilmoituksissa esiintyi yleisöireita, kuten turvotusta, sekä neurologisia ja psykiatrisia haittoja. Pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa käytettävän levodopa-karbidopavalmisteen (Duodopa) ilmoituksissa kuvattiin lääkkeen antotapaan liittyviä ongelmia ja taudin etenemiseen liittyviä komplikaatioita.

Rivaroksabaanin (Xarelto) ilmoituksissa kuvattiin sekä laskimotukoksia että vuotekomplikaatioita. Etorikoksibin (Arcoxia) ilmoituksista yli puolessa kuvattiin erilaisia yliherkkyyss- tai ihoreaktioita.

Milloin tehdä haittavaikutusilmoitus?

Yllä kuvatut ilmoituksissa useimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat valtaosin kyseisten lääkkeiden jo tunnettuja haittoja, jotka on mainittu lääkkeen tuotetiedoissa. Kokonaisuudessaan vuoden 2013 haittavaikutusilmoituksista noin puolessa ilmoitetut haittavaikutukset olivat ennestään tunnettuja.

Koska ilmoitusjärjestelmän tarkoitus on havaita aiemmin tunnistamattomia haittavaikutuksia, toivotaan ilmoitettavan erityisesti haittavaikutuksista, joita ei ole mainittu lääkkeen tuotetiedoissa. Kun yksittäisen potilaan kohdalla epäillään lääkkeen haittavaikutusta hänen oireidensa syyksi, on hyvä tarkistaa tuotetiedoista, mainitaanko kyseinen haitta. Jos haittaa ei mainita, kannattaa harkita ilmoituksen tekemistä.

Harkitsemattomien ilmoitusten kertyminen rekistereihin voi lisätä taustakohinaa, joka vaikeuttaa todellisten signaalien havaitsemista rekistereissä. Signaalinhavaintamenetelmänä haittavaikutusilmoitusjärjestelmä on kuitenkin edelleen korvaamaton lääketurvallisuuden työkalu. ■

Taulukko 1. Vuonna 2013 useimmin haittavaikutusilmoituksissa esiintyneet lääkeaineet. Vuoteen 2012 verrattuna ilmoitetuimpien joukossa uudet lääkeaineet on merkitty tähdellä (*). Mustalla kolmiolla (▼) merkityt ovat lisäseurannassa olevia lääkeaineita (ks. Villikka, Sic! 3/2013).

Lääkeaine (kauppanimi)	Ilmoitusten lkm
Levonorgesteeli (Mirena)	75
Teriparatidi (Forsteo)	59
Klotsapiini (mm. Leponex)	49
Bevasitumabi (Avastin)	47
Adalimumabi (Humira)	39
Fingolimodi (Gilenya ▼)*	38
Levodopa-karbidopa (Duodopa)	37
Rituximabi (Mabthera)	36
Rivaroksabaani (Xarelto ▼)*	34
Denosumabi (Prolia, Xgeva ▼)	32
Infliksimabi (mm. Remicade)	28
Kapesitabiini (mm. Xeloda)	28
Pregabaliini (Lyrica)	26
Tosititumabi (Roactemra)	24
Risperidoni (mm. Risperdal)	22
Etanersepti (Enbrel)	21
Etorikoksibi (Arcoxia)	21